

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑨Int. Cl.

⑩日本分類

日本国特許庁

⑪特許出願公告

O 07 d  
A 61 k16 E 363  
16 E 38  
16 E 431.1  
16 E 451.1  
16 E 462  
30 B 4  
30 B 53

## ⑩特許公報

昭46-9580

⑫公告 昭和46年(1971)3月 11日

発明の数 1

(全 5 頁)

1

2

## ⑬ベンズイミダゾール化合物の製造法

⑭特 願 昭42-57466

⑮出 願 昭42(1967)9月7日

⑯発 明 者 長谷川元

武蔵野市中町2の25の6

同

丸山裕

東京都杉並区和田2の35の7

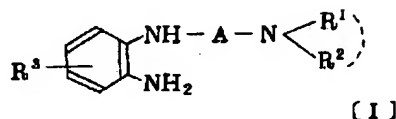
⑰出 願 人 吉富製薬株式会社

大阪市東区平野町3の35

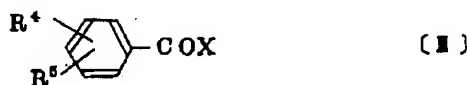
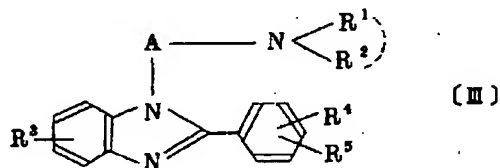
代 理 人 弁理士 高宮城勝

## 発明の詳細な説明

本発明は一般式



で表わされる化合物と一般式

で表わされる化合物とを縮合・閉環反応させること  
とを特徴とする一般式で表わされるベンズイミダゾール化合物の製造法  
に関する。

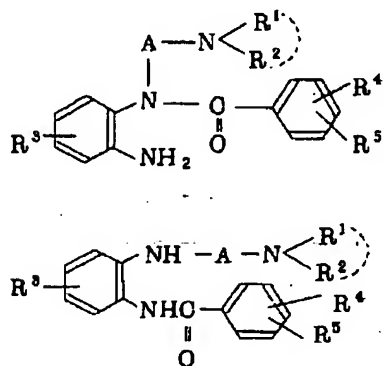
上記各式中Aは低級アルキレン基(たとえばエ  
チレン、プロピレン、トリメチレン、2-メチル  
トリメチレン、テトラメチレンなど)を、 $R^1$ ,  $R^2$   
は互に連結して隣接する窒素原子と共に異項環

(モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラ  
ジンで、これらの異項環にはさらにメチル、エチ  
ルなどの低級アルキル基、ヒドロキシエチルなど  
のヒドロキシ低級アルキル基またはハロフェニル  
5 が置換分として存在してもよい)を形成する基を、  
 $R^3$ は水素、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ  
素)または低級アルコキシ基(たとえばメトキシ、  
エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)を、  
 $R^4$ ,  $R^5$ は同一または異なつて水素、水酸基、ハ  
10 ロゲン、低級アルコキシ基、低級アルキル基(た  
とえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、  
ブチルなど)、低級アルケニルオキシ基(たと  
えばアリルオキシなど)、低級アルキニルオキシ基  
(たとえばプロパルギルオキシなど)または式  
15  $-(O-A')_m-N(R^6)(R^7)$ の基(式中 $R^6$ ,  $R^7$   
はそれぞれ低級アルキル基または $R^6$ ,  $R^7$ が互に  
連結して隣接する窒素原子と共にモルホリン環  
を形成する基を、 $A'$ は低級アルキレン基を、 $m$ は  
0または1を示す)、または $R^4$ ,  $R^5$ が互に連  
20 結してメチレンジオキシ基を示し、Xは水素、水  
酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシま  
たはアラルキルオキシカルボニルオキシ(たと  
えばエトキシカルボニルオキシ、第3級ブトキシカ  
ルボニルオキシ、ベンジルオキシカルボニルオキ  
シなど)を表わす。

本発明の縮合・閉環反応は一般式(I)および  
(II)の化合物を、たとえば水、アルコール類、  
芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類などの  
溶媒中で、あるいは溶媒の不存在下に、必要によ  
り脱酸剤、縮合剤、縮合助剤の存在下にまたは酸  
30 化的条件下に、また必要により加熱することによ  
り行なわれる。とりわけ好ましい本発明の実施態  
様としては、①Xが水素の場合には、一般式(I)  
の化合物と一般式(II)の化合物またはその酸性  
亜硫酸ナトリウム付加体と溶媒中で、直接、また  
は酢酸第二銅、四酢酸鉛、空気-パラジウム・炭  
素などを加えて酸化的条件をつくり、反応させ、  
反応促進のため溶媒の沸点に加熱する実施法、②

3

Xが水素以外の場合には、一般式〔I〕および〔II〕の化合物を、溶媒中で、ピリジン、トリエチルアミン、ジエチルアニリン、クロル炭酸アルキル、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱炭酸剤、縮合剤および縮合助剤の存在下に反応させ、5 中間体



または

〔式中各記号は前記と同意義〕

を生成させ、ついで所望により溶媒を留去後に加熱して脱水閉環する実施法などがある。

かくして得られる一般式〔III〕の化合物は塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸などの無機酸または酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、サリチル酸、安息香酸、ナフトエ酸などの有機酸塩と付加塩を形成させることが

25 できる。  
本発明の目的化合物は中枢抑制作用、興奮作用鎮痛作用、抗炎症作用、血管拡張作用などの薬理作用を示し、医薬として有用である。

#### 実施例 1

2-〔(3-モルホリノプロピル)アミノ〕アニリン20gをイソプロパノール200mlに溶かし、これにベンズアルデヒドの酸性亜硫酸付加物25gを加え、かきまぜながら6時間還流させる。反応混合物を水500mlに注ぎ、クロロホルムで35 抽出する。抽出層を水洗、乾燥後濃縮する。残留する油状物にイソプロパノール100mlを加えて溶かし、これに濃塩酸20mlを加えて塩酸塩とする。結晶をイソプロパノールから再結晶すると、融点264~266℃の1-〔(3-モルホリノプロピル)-2-フエニルベンズイミダゾール・2 塩酸塩・1½水和物15.3gが得られる。

元素分析  $C_{20}H_{23}ON_3 \cdot 2HCl \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$

C% H%

計算値 57.48 6.87

4

実験値 56.70 6.69

#### 実施例 2

無水亜硫酸ナトリウム7gに水20mlを加えて溶かし、これにピペロナル7.5gのイソプロパノール100ml溶液を一挙に加え、激しくかきまぜると、ピペロナルの亜硫酸付加物を析出してペースト状となる。これに2-〔(3-ピベリジノプロピル)アミノ〕アニリン9gのイソプロパノール70ml溶液を加え、かきまぜながら4時間還流させる。以下実施例1と同様に処理すると、融点243~245℃の1-〔(3-ピベリジノプロピル)-2-〔(3,4-メチレンジオキシフエニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・4½水和物15.4gが得られる。

15 元素分析  $C_{22}H_{25}O_2N_3 \cdot 2HCl \cdot 4\frac{1}{2}H_2O$

C% H%

計算値 52.69 7.23

実測値 52.55 6.68

#### 実施例 3

20 ビペロナル5g、2-〔(3-(4-オクロロフエニル)-1-ピベラジニル)プロピルアミノ〕アニリン30g、10%パラジウム・炭素15gおよびベンゼン300mlの混液に、空気導入管より空気を吹き込みながら4時間還流させる。反応後、触媒を濾去し、ベンゼン層を酸性亜硫酸ナトリウム飽和水溶液、ついで水で洗い、乾燥後濃縮すると、油状残渣が得られる。エタノール300mlを加えて溶かし、これに濃塩酸21mlを加えると結晶化する。エタノールから再結晶すると、融点162~164℃の1-〔(3-(4-オクロロフエニル)-1-ピベラジニル)プロピル]-2-〔(3,4-メチレンジオキシフエニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩8.8gが得られる。

元素分析  $C_{26}H_{27}O_2N_4Cl \cdot 2HCl$

C% H% N%

計算値 58.27 5.45 10.46

実測値 57.98 5.18 10.02

#### 実施例 4

アニスアルデヒド8g、2-〔(3-(2-メチルピベリジノ)プロピルアミノ)アニリン1.6gおよびエタノール300mlの混液をかきまぜながら2時間還流させ、ついでこれに酢酸第二銅25gの水250ml溶液を滴下する。さらに1時間還流した後、硫化水素ガスを吹き込み飽和させる。硫化物を濾去し、濾液に活性炭を加え煮沸す

45

5

る。硫化水素を追出した後、活性炭を濾去し、エタノールを留去する。残留油状物を減圧蒸留すると、沸点  $221 \sim 228^\circ\text{C} / 0.07 \sim 0.09 \text{ mmHg}$  の 1-(3-(2-メチルピペリジノ)プロピル)-2-(p-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール 1.6 g が得られる。

元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$

	C%	H%	N%
計算値	75.99	8.04	11.56
実測値	75.97	7.75	11.29

実施例 5

2-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-メチルプロピルアミノ)アニリン 1.3 g を乾燥クロロホルム 150 ml に溶かし、かきまぜながら塩化ベンゾイル 8 g のクロロホルム 75 ml 溶液を  $0^\circ\text{C}$  以下で加える。一夜放置後、クロロホルム溶液を水酸化ナトリウム水溶液ついで水で洗い、乾燥後濃縮する。残留する油状物を減圧下に  $140^\circ\text{C}$  で 4 時間さらに  $220^\circ\text{C}$  で 1 時間加熱する。ついで減圧蒸留すると、沸点  $196 \sim 198^\circ\text{C} / 0.2 \text{ mmHg}$  の 1-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-メチルプロピル)-2-フェニルベンズイミダゾール 1.08 g が得られる。

元素分析  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4$

	C%	H%	N%
計算値	68.66	9.99	21.35
実測値	68.29	10.31	21.80

実施例 6

O-クロロ安息香酸 1.6 g、トリエチルアミン 1.3 g のクロロホルム 100 ml 溶液に、クロロ炭酸エチル 1.35 g のクロロホルム 60 ml 溶液を冷却下に加え、2 時間室温でかきまぜる。これに 2-(3-モルホリノプロピル)アミノ)-4-クロロアニリン 2.7 g のクロロホルム 50 ml 溶液を  $5^\circ\text{C}$  以下で滴下し、室温で一夜放置する。クロロホルム層を水洗、乾燥後、クロロホルムを留去する。以下実施例 5 と同様に処理すると、沸点  $233 \sim 241^\circ\text{C} / 0.17 \text{ mmHg}$  の 1-(3-モルホリノプロピル)-2-(O-クロロフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール 2.1 g が得られる。

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ON}_3\text{Cl}_2$

	C%	H%	N%
計算値	61.54	5.42	10.77
実測値	60.98	5.75	10.96

実施例 7

6

アニス酸 9 g、2-(3-(2-メチルピペリジノ)プロピルアミノ)アニリン 10 g およびピリジン 80 ml の混液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.1 g のピリジン 50 ml 溶液を冷却下に加え、室温で 2 時間ついで 6 時間還流させる。ピリジンを減圧下に留去し、残留する油状物に 1 規定塩酸 200 ml を加え、加熱後、脱色炭を加えて濾過する。脱色炭を熱 1 規定塩酸 100 ml と水 100 ml で洗い、濾液、洗液を合せ、これをアルカリ性とし、分離する油状物をクロロホルムで抽出し、クロロホルムを留去後、減圧蒸留すると、沸点  $218 \sim 223^\circ\text{C} / 0.04 \text{ mmHg}$  の 1-(3-(2-メチルピペリジノ)プロピル)-2-(p-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール 7.3 g が得られる。

本品の赤外吸収スペクトルは実施例 4 で得られた化合物のそれと一致した。

本発明の方法によるとさらにたとえば次の化合物が得られる。

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(O-メトキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2 塩酸塩  
融点:  $113 \sim 116^\circ\text{C}$

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(m-メトキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2 塩酸塩・ $1\frac{1}{2}$  水和物  
融点:  $228 \sim 230^\circ\text{C}$

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(m-メトキシ-p-エトキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2 塩酸塩・ $1\frac{1}{2}$  水和物  
融点:  $234 \sim 236^\circ\text{C}$

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(m-メトキシ-p-アリルオキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2 水和物  
融点:  $154 \sim 158^\circ\text{C}$

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(3-4-メチレンジオキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2 塩酸塩・ $2\frac{1}{2}$  水和物  
融点:  $134 \sim 138^\circ\text{C}$

1-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル)-2-フェニルベンズイミダゾール・3 塩酸塩・3 水和物  
融点:  $252 \sim 254^\circ\text{C}$

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(m-メトキシ-p-アリルオキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2 塩酸塩・ $1\frac{1}{2}$  水和物  
融点:  $210 \sim 212^\circ\text{C}$

45

1-(3-ビペリジノプロピル)-2-(4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル)ベンズイミダゾール・3塩酸塩・ $3\frac{1}{2}$ 水和物

融点: 230℃

1-(3-モルホリノ-2-メチルプロピル)-2-(p-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

沸点: 217~230℃/0.15~0.20mmHg

1-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ブチル]-2-(3,4-メチレンオレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール・2マレイン酸塩

融点: 85~88℃

1-(3-ビペリジノ-2-メチルプロピル)-2-(m-メトキシ-p-アリルオキシフェニル)ベンズイミダゾール・ $1\frac{1}{2}$ マレイン酸塩

融点: 102~106℃

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-メトキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール

沸点: 200~210℃/0.09mmHg

1-(2-ビペリジノエチル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール

沸点: 187~198℃/0.1mmHg

1-(2-モルホリノ-1-メチルエチル)-2-(p-トリル)ベンズイミダゾール・2塩酸塩

融点: 209~212℃

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル)ベンズイミダゾール・3塩酸塩・3水和物

融点: 127~130℃

1-(3-ビペリジノプロピル)-2-(4-プロパルギルオキシフェニル)ベンズイミダゾール・2塩酸塩・ $2\frac{1}{2}$ 水和物

融点: 107~110℃

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-クロロフェニル)ベンズイミダゾール・2塩酸塩・2水和物

融点: 118~120℃

1-(3-ビペリジノプロピル)-2-(p-エチルフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール

沸点: 223~231℃/0.09mmHg

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-ヒドロキシフェニル)ベンズイミダゾール

融点: 83~87℃

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-ジメチルアミノフェニル)ベンズイミダゾール・3塩酸塩・ $1\frac{1}{2}$ 水和物

融点: 172~174℃

1-(3-ビペリジノプロピル)-2-フェニルベンズイミダゾール

沸点: 186~195/0.17mmHg

1-[3-(4-2-ヒドロキシエチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-フェニルベンズイミダゾール・3塩酸塩・1水和物

融点: 81~85℃

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)ベンズイミダゾール・ $2\frac{1}{2}$ マレイン酸塩

融点: 100~102℃

1-(3-モルホリノプロピル)-2-(p-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・3塩酸塩・4水和物

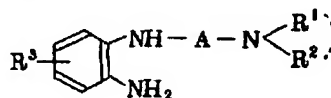
融点: 107~111℃

1-(2-ビペリジノ-1-メチルエチル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール・ $1\frac{1}{2}$ マレイン酸塩

融点: 98~104℃

#### 25 特許請求の範囲

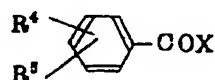
##### 1 一般式



30

〔式中Aは低級アルキレン基を、 $R^1$ 、 $R^2$ は互いに連結して隣接する窒素原子と共にモルホリン環、ピロリジン環、ビペリジン環またはピペラジン環（これらの異項環さらに低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基またはハロフェニル基を置換基として有していてもよい）を形成する基を、 $R^3$ は水素、ハロゲン、低級アルコキシ基を示す。〕で表わされる化合物と一般式

35

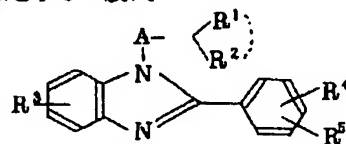


〔式中 $R^4$ 、 $R^5$ は同一または異なつて水素、水酸基、ハロゲン、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニルオキシ基、低級アルキニルオ

45

キシ基または式  $-(O-A')_m N(R^6), (R^7)$  の基  $[R^6, R^7$  はそれぞれ低級アルキルまたは  $R^6, R^7$  は互いに連結して隣接する窒素原子と共にモルホリン環を形成する基を、 $A'$  は低級アルキレン基を、 $m$  は 0 または 1 を示す。] あるいは  $R^4, R^5$  が互いに連結してメチレンジオキシ基を示し、 $X$  は水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]

で表わされる化合物を縮合・閉環反応させることを特徴とする一般式



〔式中各記号は前記と同意義〕

で表わされるベンゾイミダゾール化合物の製造法。